

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПЕРЬЕТА®

Регистрационный номер

ЛП-002034

Торговое наименование

Перьета®

Международное непатентованное или группировочное наименование

Пертузумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: пертузумаб – 420 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидин – 43.5 мг, уксусная кислота ледяная – 9.2 мг, сахароза – 575.1 мг, полисорбат 20 – 2.8 мг, вода для инъекций до 14 мл.

Концентрация пертузумаба 30 мг/мл.

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ

L01XC13

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептор эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Таким образом, пертузумаб ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Угнетение данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа, и ожидается, что, как и другие моноклональные антитела, пертузумаб практически не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека. Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

Иммуногенность

У 6.7% больных метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 3.3% больных, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитела к препарату Перьета®.

На фоне терапии раннего рака молочной железы у 4.1% пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем препарат Перьета® в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, или получавших терапию препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, были обнаружены антитела к препарату Перьета®. Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

Фармакокинетика

Изучалась фармакокинетика пертузумаба после внутривенного (в/в) введения в различных дозах (от 2 до 25 мг/кг) у пациентов с различными видами опухоли.

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показания.

Фармакокинетические параметры не зависят от возраста, пола и этнической принадлежности (японская и другие этнические группы).

Начальная концентрация альбумина и величина «тощей массы тела» (величина, характеризующая массу тела за вычетом массы жировой ткани) оказывают незначительное влияние на клиренс пертузумаба, при этом необходимость коррекции дозы пертузумаба в зависимости от начальной концентрации альбумина или массы тела отсутствует.

Различий в фармакокинетике пертузумаба у пациентов с ранним раком молочной железы и метастатическим раком молочной железы нет.

Всасывание

Пертузумаб вводится в/в.

Распределение

Согласно данным всех клинических исследований, объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 2.46 л, а в центральной камере (V_c) – 3.11 л у среднестатистического пациента.

Метаболизм

Метаболизм пертузумаба не изучался. Как и другие антитела, пертузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0.235 л/сут, период полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равен 18 дням.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого и старческого возраста

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого (≥ 65 лет) и старческого (≥ 75 лет) возраста не проводилось. По результатам популяционного анализа, возраст не оказывает влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. По результатам популяционного анализа, почечная недостаточность легкой (клиренс креатинина (КК) 60-90 мл/мин), средней (КК 30-60 мл/мин), тяжелой и терминальной степени (КК < 30 мл/мин) не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба. Однако данные для пациентов со средней, тяжелой и терминальной степенью почечной недостаточности ограничены.

Пациенты с нарушением функции печени

Изучение фармакокинетики пертузумаба у больных с нарушением функции печени не проводилось.

Показания к применению

Метастатический рак молочной железы

В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

Неметастатический рак молочной железы

В комбинации с трастузумабом и химиотерапией:

- в качестве неоадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы;
- в качестве адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения $< 50\%$.

Застойная сердечная недостаточность в анамнезе.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета[®], за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м².

Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались).

С осторожностью

Снижение ФВЛЖ до уровня $<50\%$ на фоне предшествующей адьювантной терапии трастузумабом. Предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета[®] и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции.

В доклинических исследованиях препарата Перьета[®] у яванских макаков в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Таким образом, применение препарата Перьета[®] беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия.

Влияние препарата Перьета[®] на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

Способ применения и дозы

Общие рекомендации

До начала лечения препаратом Перьета[®] необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и

интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Препарат Перьета[®] должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Препарат Перьета[®] вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Длительность инфузии при введении первой дозы должна составлять 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие можно проводить на протяжении 30-60 минут.

Метастатический рак молочной железы (РМЖ) и неметастатический РМЖ

Нагрузочная доза препарата Перьета[®] составляет 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и каждые 3 недели вводится *поддерживающая доза* препарата Перьета[®] 420 мг в виде 30-60 минутной инфузии. После завершения каждой инфузии препарата Перьета[®] рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30-60 минут. Период наблюдения должен быть завершен до момента последующего введения трастузумаба или химиотерапии.

Препарат Перьета[®] и трастузумаб должны применяться только последовательно. Препарат Перьета[®] и трастузумаб можно вводить в любой последовательности.

При применении в комбинации с препаратом Перьета[®] рекомендуются следующие режимы дозирования трастузумаба:

- в виде внутривенной капельной инфузии: *нагрузочная доза* - 8 мг/кг массы тела в течение 90 минут; затем через 3 недели и каждые последующие 3 недели вводится *поддерживающая доза* - 6 мг/кг массы тела в течение 30-90 минут.

ИЛИ

- подкожно (п/к): фиксированная доза 600 мг каждые 3 недели независимо от массы тела пациента; *нагрузочная доза* не требуется.

Препараты группы таксанов

У пациентов, получающих таксаны, препарат Перьета[®] и трастузумаб следует вводить до введения таксана.

При применении в комбинации с препаратом Перьета[®] рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии, после чего препарат следует вводить каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела в последующих циклах может быть увеличена до 100 мг/м², если пациент одновременно не получает карбоплатин.

Антрациклины

У пациентов, получающих лечение по схеме на основе антрациклинов, препарат Перьета[®] и трастузумаб следует вводить после завершения полного курса антрациклинов.

Метастатический РМЖ

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение препаратом Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и доцетакселом следует прекратить.

В рамках комбинированной терапии изучено применение доцетаксела в течение, как минимум, первых 6 циклов при отсутствии признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Решение о продолжении применения доцетаксела свыше 6 циклов принималось лечащим врачом.

Лечение препаратом Перьета[®] и трастузумабом можно продолжать и в случае отмены доцетаксела.

Неметастатический РМЖ

В качестве **неоадъювантной терапии** (до проведения хирургической операции) препарат Перьета[®] рекомендуется вводить в течение 3-6 циклов в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в соответствии с выбранной схемой лечения (см ниже).

Применение препарата Перьета[®], трастузумаба и химиотерапии в качестве неоадъювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 4 цикла терапии препаратом Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, затем 3 цикла постоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (ФЕС);
- 3 или 4 цикла предоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, затем 3 или 4 цикла терапии препаратом Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и доцетакселом;
- 6 циклов терапии препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом в комбинации с карбоплатином (**увеличение дозы доцетаксела выше 75 мг/м² не рекомендовано**).
- 4 цикла предоперационной терапии доксорубицином и циклофосфамидом каждые 2 недели (химиотерапия с сокращенными интервалами), затем 4 предоперационных цикла терапии препаратом Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.

Паклитаксел

При применении в комбинации с препаратом Перьета[®] рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю.

Пациентам, начавшим применение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве неоадьювантной терапии, следует продолжать лечение препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве адьювантной терапии для завершения лечения продолжительностью 1 год (максимум 18 циклов).

В качестве адьювантной терапии (после проведения хирургической операции) препарат Перьета® следует вводить в комбинации с трастузумабом до момента, когда общая продолжительность терапии составит 1 год (максимум 18 циклов), или до прогрессирования заболевания, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Препарат Перьета® в комбинации с трастузумабом применяют в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы, включающей стандартную химиотерапию на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащей терапией или без нее. Введение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом следует начинать в день 1 первого цикла таксан-содержащей химиотерапии и продолжать, в том числе и в случае отмены химиотерапии.

Применение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве адьювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 3 или 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (FEC) или фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом (FAC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 4 цикла терапии доксорубицином и циклофосфамидом (AC) или эпирубицином и циклофосфамидом (EC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 6 циклов терапии доцетакселом в комбинации с карбоплатином.

Пропуск в плановом введении

Рекомендации в случае пропуска в плановом введении представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации в случае пропуска в плановом введении.

Время между двумя последовательными введениями	Перьета®	Трастузумаб	
		в/в	п/к
<6 недель	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 420 мг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 6 мг/кг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат п/к в фиксированной дозе 600 мг, не дожидаясь

≥6 недель	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60 минутной внутривенной капельной инфузии.	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг в виде ~90 минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели в виде 30-90 минутной капельной внутривенной инфузии.	следующего планового введения.
-----------	---	--	--------------------------------

Коррекция дозы

Не рекомендуется снижение дозы препарата Перьета[®] и трастузумаба (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению).

Препарат Перьета[®] следует отменить в случае отмены лечения трастузумабом.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, терапия может быть продолжена при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Указания по модификации дозы препаратов для химиотерапии приводятся в инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

Нарушение функции левого желудочка

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при дисфункции левого желудочка.

	ФВЛЖ до начала терапии	Мониторинг ФВЛЖ каждые:	Приостановить введение препарата Перьета [®] и трастузумаба как минимум на 3 недели в случае снижения ФВЛЖ до уровня:	Возобновить введение препарата Перьета [®] и трастузумаба после 3-х недель в случае восстановления ФВЛЖ до уровня:	
Метастатический РМЖ	≥ 50%	~12 недель	в каждом из случаев ниже	в каждом из случаев ниже	
			<40%	40%-45%, при условии, что ФВЛЖ	>45%

				снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	$< 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии
Неметастатический РМЖ	$\geq 55\%*$	~12 недель (однократно во время неoadъювантной терапии)	$< 50\%$, при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	в каждом из случаев ниже	
				$\geq 50\%$	При условии, что ФВЛЖ снизилась на $< 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии

*Необходимым условием начала терапии препаратом Перьета[®] и трастузумабом после предшествующей химиотерапии антрациклинами является значение ФВЛЖ $\geq 50\%$.

Инфузионные реакции

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Следует немедленно прервать введение препарата и полностью отменить терапию в случае развития серьезной реакции гиперчувствительности (например, анафилаксии).

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция дозы у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы препарата Перьета[®] у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести не требуется. Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность препарата Перьета[®] у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность препарата Перьета® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Приготовление раствора для инфузий

Во избежание случайной ошибки необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что вы используете препарат Перьета®.

Внимание! Препарат Перьета® не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета®. Препарат Перьета® следует разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида.

Препарат Перьета® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Перьета® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Препарат Перьета® не содержит antimicrobial консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Флакон препарата Перьета® предназначен для однократного использования. Из флакона (флаконов) следует отобрать 14 мл жидкого концентрата и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

Номинальная концентрация готового раствора составляет 3.0 мг/мл для нагрузочной и 1.6 мг/мл для поддерживающей дозы.

Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением препарат следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Побочное действие

При применении в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами профиль безопасности препарата Перьета® остается неизменным, однако частоты и типы наиболее

частых нежелательных реакций отличаются от таковых при монотерапии препаратом Перьета®.

Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при изучении препарата Перьета® в следующих режимах:

- в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом раке молочной железы;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами в качестве неoadъювантной терапии местно-распространенного, отечно-инфильтративного или раннего рака молочной железы;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы.

Поскольку препарат Перьета® использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между нежелательным явлением и конкретным препаратом. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Наиболее часто ($\geq 30\%$) в опорных клинических исследованиях отмечались следующие нежелательные реакции: диарея, алопеция, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее часто ($\geq 10\%$) наблюдавшимися нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE), были нейтропения и фебрильная нейтропения.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения (в том числе с летальным исходом), лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – инфузионные реакции; часто – гиперчувствительность; нечасто – анафилактические реакции; редко – синдром высвобождения цитокинов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита.

Нарушения психики: очень часто – бессонница.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – повышенное слезоотделение.

Нарушения со стороны сердца: часто – нарушение функции левого желудочка; нечасто – застойная сердечная недостаточность.

Нарушения со стороны сосудов: очень часто – «приливы».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – носовое кровотечение, кашель, одышка; нечасто – плевральный выпот, интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, диспепсия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи; часто – паронихий.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек различной локализации, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), назофарингит; часто – инфекции верхних дыхательных путей, озноб. Ниже представлена более подробная информация об отдельных нежелательных реакциях.

Дисфункция левого желудочка

У пациентов с метастатическим раком молочной железы частота дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) и частота симптоматической ДЛЖ на фоне применения препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (6.6% и 1.5%, соответственно) были ниже, чем на фоне применения только трастузумаба и доцетаксела (8.6% и 1.8%, соответственно).

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (4 предоперационных цикла) наблюдалась более высокая частота ДЛЖ, чем на фоне неoadъювантного лечения только трастузумабом и доцетакселом (7.5% и 1.9%, соответственно). При применении только препарата Перьета® и трастузумаба зарегистрирован случай развития симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность).

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета®, трастузумабом и доцетакселом в течение 3 циклов перед операцией, которым предшествовали 3 цикла терапии FEC, частота ДЛЖ составила 9.3%, а частота симптоматической ДЛЖ – 1.3%.

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета[®], трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином частота ДЛЖ составила 6.6%, а частота симптоматической ДЛЖ составила 1.3%.

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и паклитакселом после предшествующей химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами частота симптоматической ДЛЖ III/IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (застойной сердечной недостаточности по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 1.5%.

Случаев симптоматической ДЛЖ у пациентов, получавших терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC, отмечено не было (0%).

Частота бессимптомной ДЛЖ (предпочтительный термин - снижение фракции выброса по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% у пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем препарат Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3.5% у пациентов, получавших терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC.

При применении препарата Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (таксан-содержащая химиотерапия в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него) в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы частота симптоматической сердечной недостаточности (III/IV класса по классификации NYHA) со снижением ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня $< 50\%$ составила 0.6% у пациентов, получавших препарат Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (у 46.7% явление разрешилось) и 0.2% у пациентов, получавших только трастузумаб в комбинации с химиотерапией (у 66.8% явление разрешилось). Считалось, что явление разрешилось, если 2 последовательных измерения ФВЛЖ были с результатом $> 50\%$.

Большинство явлений отмечалось у пациентов, получавших антрациклины.

Частота бессимптомного снижения ФВЛЖ на $\geq 10\%$ от начального уровня и до уровня $< 50\%$ или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA) составила 2.7% у пациентов, получавших препарат Перьета[®] в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (у 79.7% явление разрешилось) и 2.8% у пациентов, получавших терапию трастузумабом в комбинации с химиотерапией (у 80.6% явление разрешилось).

Инфузионные реакции

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, острые инфузионные реакции и синдром высвобождения цитокинов, развитие которых произошло в процессе инфузии или в день инфузии, были отнесены к инфузионным реакциям.

На фоне терапии метастатического рака молочной железы, после введения только препарата Перьета® большинство инфузионных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести и наблюдались приблизительно у 13.2% пациентов. Наиболее частыми инфузионными реакциями ($\geq 1.0\%$) были повышение температуры тела, астения, озноб, повышенная утомляемость, гиперчувствительность, рвота и головная боль.

После одновременного (в один день) введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела, начиная со второго цикла терапии, наиболее частыми ($\geq 1.0\%$) инфузионными реакциями были повышенная утомляемость, искажение вкусового восприятия, гиперчувствительность, миалгия, рвота.

На фоне неoadъювантной и адъювантной терапии раннего рака молочной железы инфузионные реакции отмечались у 18.6%-25.0% пациентов в первый день введения препарата Перьета® (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Характер и степень тяжести инфузионных реакций, большинство из которых были легкой и средней степени тяжести, соответствовали таковым, наблюдавшимся при терапии метастатического рака молочной железы.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

У пациентов с метастатическим раком молочной железы общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии составила 9.3% после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и 11.3% после одновременного введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела; из данных явлений 2.5% и 2% соответственно характеризовались 3-й и 4-й степенью тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3. В общей сложности у 0.5% пациентов после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и у 1% пациентов после одновременного введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела развилась анафилаксия.

Большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. По результатам анализа реакций гиперчувствительности при изменении режимов дозирования препаратов, установлено, что явления гиперчувствительности были связаны с инфузиями доцетаксела.

На фоне неoadъювантной и адъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной.

Случаи анафилаксии зафиксированы у 2.1% пациентов, получавших неоадьювантную терапию препаратом Перьета® и доцетакселом в течение 4 циклов перед хирургической операцией.

Общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была выше при применении препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином как в ходе неоадьювантной (13.2%), так и в ходе адьювантной (7.6%) терапии. При этом у 2.6% и 1.6% пациентов соответственно наблюдались реакции 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Частота случаев снижения числа нейтрофилов 3-4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, была приблизительно одинаковой в следующих режимах:

- комбинации трастузумаба и доцетаксела одновременно с препаратом Перьета® и без него у пациентов с метастатическим раком молочной железы;
- комбинации трастузумаба и/или доцетаксела с препаратом Перьета® и без него в рамках неоадьювантной терапии раннего рака молочной железы;
- комбинации трастузумаба и химиотерапии с препаратом Перьета® и без него в рамках адьювантной терапии раннего рака молочной железы.

Пострегистрационный опыт применения

При пострегистрационном применении препарата Перьета® наблюдались случаи синдрома лизиса опухоли.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Данные об отклонениях от нормы лабораторных показателей в клинических исследованиях согласуются с данными, полученными в пострегистрационном периоде.

Передозировка

Максимальная переносимая доза препарата Перьета® не установлена. Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

В случае передозировки необходимо внимательно наблюдать за пациентами с целью обнаружения признаков или симптомов нежелательных реакций и назначения соответствующего симптоматического лечения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Признаков фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом, доцетакселом, паклитакселом, гемцитабином, капецитабином, карбоплатином и эрлотинибом не выявлено.

Совместимость

Препарат Перьета® не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета®.

Препарат Перьета® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Перьета® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

Особые указания

Препарат Перьета® должен применяться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимического анализа (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH). HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Перьета®) и номер серии.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Перьета®.

Терапия препаратом Перьета® должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Дисфункция левого желудочка

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета®, наблюдалось **снижение ФВЛЖ**. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) была выше при применении препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с применением только трастузумаба и химиотерапии. У пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше. В ходе адъювантной терапии большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности отмечались у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклинов.

Эффективность и безопасность применения препарата Перьета® не исследовались у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <50%; застойной сердечной недостаточностью в

анамнезе; при ранее наблюдавшемся снижении ФВЛЖ до значений <50% в ходе адъювантной терапии трастузумабом; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м². ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Перьета[®] и регулярно определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений (см. таблицу 2 в разделе «Способ применения и дозы»). Если ФВЛЖ снижается (см. таблицу 2 в разделе «Способ применения и дозы») и не улучшается, или после повторной оценки происходит ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Перьета[®] и трастузумаба, если только не будет принято решение, что преимущества их применения для конкретного пациента превосходят риск.

Инфузионные реакции

Развитие инфузионных реакций, в том числе с летальным исходом, было связано с применением препарата Перьета[®]. При введении препарата Перьета[®] следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 минут после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30 минут после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной отмены препарата с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию и явления с летальным исходом, наблюдались на фоне терапии препаратом Перьета[®]. Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Препарат Перьета[®] противопоказан при

наличии у пациента гиперчувствительности к пертузумабу и к другим компонентам препарата.

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получающих терапию препаратом Перьета[®], трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении, по сравнению с пациентами, получающими терапию только трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии.

При терапии метастатического рака молочной железы минимальные значения числа нейтрофилов были схожи у пациентов, получавших препарат Перьета[®], трастузумаб и доцетаксел, и у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел.

Таким образом, более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов, получающих препарат Перьета[®], была связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В целом профиль эффективности препарата Перьета[®] у пациентов ≥ 65 и < 65 лет не отличался. Частота развития следующих нежелательных явлений всех степеней тяжести, а именно: снижение аппетита, анемия, уменьшение массы тела, астения, дисгевзия, периферическая нейропатия, гипомагнемия и диарея, была, как минимум, на 5% выше у пациентов ≥ 65 лет по сравнению с пациентами < 65 лет (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Обращение с неиспользованным препаратом/препаратом с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Перьета[®] оказывает небольшое влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими механизмами. Однако некоторые нежелательные реакции (такие как нейропатия, головокружение и прочие (см. раздел «Побочное действие»)) могут оказывать негативное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Пациентам, у которых

отмечаются данные нежелательные реакции, рекомендовано воздержаться от управления транспортными средствами или работы с другими механизмами до полного исчезновения данных симптомов.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 420 мг/14 мл

По 420 мг/14 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), закупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой коричневого цвета. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Фасовщик (первичная упаковка)

Рош Диагностикас ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Выпускающий контроль качества

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

Наименование и адрес организации, уполномоченной на принятие претензий от потребителя

Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адресу:

107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

или через форму обратной связи на сайте:

www.roche.ru

В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806